

550399

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2004 年 10 月 7 日 (07.10.2004)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2004/084946 A1

- (51) 国際特許分類⁷: A61K 47/32, 9/70, 47/14
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2004/004370
- (22) 国際出願日: 2004 年 3 月 26 日 (26.03.2004)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:
特願2003-127576 2003 年 3 月 27 日 (27.03.2003) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 有限会社
コスメディ (COSMED. CO., LTD.) [JP/JP]; 〒607-8161
京都府 京都市 山科区 柳辻中在家町 10 ラール山科
スカイハイツ 210 Kyoto (JP).
- (72) 発明者; および
- (75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 小原 実 (KO-
HARA, Minoru) [JP/JP]; 〒618-0091 京都府 乙訓郡 大
山崎町 円明寺西法寺 2-30 Kyoto (JP).

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が
可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA,
NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE,
SG, SK, SL, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US,
UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が
可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL,
SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG,
KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC,
NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION, PRESSURE-SENSITIVE ADHESIVE COMPOSITION FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION, AND MEDICINAL PREPARATION FOR PERCUTANEOUS ABSORPTION

(54) 発明の名称: 経皮吸収用粘着剤、経皮吸収用粘着剤組成物及び経皮吸収製剤

(57) Abstract: A pressure-sensitive adhesive for percutaneous absorption in which drugs are highly soluble and absorption accelerators are soluble and which enables the drugs to be highly and stably absorbed percutaneously over long. The adhesive has such moderate adhesive force that it does not damage the skin when stripped therefrom. It further has moderate cohesive force. The pressure-sensitive adhesive for percutaneous absorption is characterized by comprising a copolymer made up of structural units derived only from 40 to 60 wt.% methoxyethyl acrylate, 30 to 40 wt.% lauryl (meth)acrylate, and 10-25 wt.% one or more polar monomers.

(57) 要約: 本発明は高い薬物溶解性、吸収促進剤溶解能を有し、薬物の長時間の安定した高い経皮吸収を可能とし、剥がすときに皮膚を傷つけない適度の接着力及び適度の凝集力を有する経皮吸収用粘着剤、経皮吸収用粘着剤組成物及び経皮吸収製剤を提供するものである。本発明の経皮吸収用粘着剤はアクリル酸メトキシエチル40～60重量%、(メタ)アクリル酸ラウリル30～40重量%、及び極性モノマー10～25重量%のみを構成成分とする共重合体よりなることを特徴とする

WO 2004/084946 A1

明細書

経皮吸収用粘着剤、経皮吸収用粘着剤組成物及び経皮吸収製剤

技術分野

本発明は、皮膚を通して薬物を連続的に長時間投与するために用いられる経皮吸収用粘着剤、経皮吸収用粘着剤組成物ならびに経皮吸収製剤に関する。

背景技術

近年、薬物を皮膚面を通して生体内へ投与するための経皮吸収製剤としてパップ剤やテープ剤などの皮膚面貼付型の外用剤が種々開発されている。このような貼付型製剤における粘着剤の役割はきわめて重要であり、皮膚接着性、薬物の安定的保持と放出性、皮膚低刺激性、などが具備すべき性質として粘着剤に求められる。これらの経皮吸収製剤の特徴を生かすためには一回の貼付によって長時間（3日ないし1週間程度）の安定的薬物放出を可能にする粘着剤が重要である。しかしながら従来提案されている経皮吸収用粘着剤は薬物の連続的長時間投与のためには適しているとはいえない。

例えば、特開平2-232048号公報には、アクリル酸又はメタアクリル酸のアルキルエステル単量体40～80重量%、アルコキシ基含有エチレン性不飽和単量体10～50重量%及びカルボキシル基含有エチレン性不飽和単量体1～10重量%から形成される共重合体であって、そのガラス転移温度（ T_g ）が250°K以下であり、乾燥後のゲル分率が25重量%以上である共重合体を用いた外用貼着剤を提案されている。この医用粘着剤はアルコキシ基含有エチレン性不飽和単量体の共重合体中含量が低くそれゆえ、薬物及び吸収促進剤の飽和溶解度が低いという欠点を有する。

特開平4-150865号公報には、アクリル酸アルキルエステルとアクリル酸アルコシアルキルとの混合物でアクリル酸アルコシアルキルエステルの含量が50重量%以下のもの99～99.9重量%と、カルボキシル基及び／又はヒドロキシル基含有単量体0.1～1重量%との共重合体の架橋体を含むものが

提案されている。この粘着剤は（メタ）アクリル酸アルキルエステルを主成分としており、上記特開平2-232048号公報記載のものと同様、薬物及び吸収促進剤の飽和溶解度が小さい。

特開平4-272754号公報には、ホモポリマーのT_gが-35℃以下のアクリル酸アルコキシアルキルエステルから誘導された単位を50重量%を超えて含む医療用粘着剤が提案されているが、この発明においては、アクリル酸メトキシエチルは不適当なものとして積極的に除外されている。また後述する比較例で示すように薬物、吸収促進剤がこの粘着剤に対し可塑化効果をもたらし、薬物溶解時に粘着剤組成物の凝集力が低下して皮膚への粘着剤残りが激しいという欠点を有する。

薬物を粘着剤中に高濃度に含浸させ長期の持続的高放出を実現することは経皮吸収製剤開発において重要であるので、薬物の長期の持続的高放出を目的とする技術が種々提案されている。例えば、特開平5-246752号公報には薬物を粘着剤中に過飽和状態で安定的に非結晶状態で存在し得る粘着剤系としてアクリレート系粘着剤もしくはシリコン系粘着剤とポリビニルピロリドンとの混合物よりなる経皮吸収用粘着剤が提案されている。しかしながら、この技術は、過飽和状態という熱力学的な不安定状態を長期持続させようとするものであり、薬物再結晶の危険性は常に存在し、その有効性は限定される。また特開平6-75600号公報には、ツロブテロールを溶解状態及び結晶状態で含浸することを特徴とする経皮吸収製剤が提案されている。この発明においても、薬物結晶化による貼付剤の粘着性の減少をもたらす例が多く、その有用性は特定の薬物に限られるという欠点を有する。

発明の要約

本発明は高い薬物溶解性、吸収促進剤溶解能を有し、薬物の長時間の安定した高い経皮吸収を可能とし、剥がすときに皮膚を傷つけない適度の接着力及び適度の凝集力を有する経皮吸収用粘着剤、経皮吸収用粘着剤組成物及び経皮吸収製剤を提供する。

本発明の経皮吸収用粘着剤はアクリル酸メトキシエチル40～60重量%、

(メタ) アクリル酸ラウリル 30～40 重量%、及び極性モノマー 10～25 重量%のみを構成成分とする共重合体よりなることを特徴とする。

発明の詳細な開示

以下に本発明を詳述する。

本発明者は、薬物の連続的長時間投与のために最適な粘着剤に関し研究を重ねた結果、アクリル酸メトキシエチル 40～60 重量%、(メタ)アクリル酸ラウリル 30～40 重量%、及び極性モノマー 10～25 重量%のみを構成成分とする共重合体よりなる経皮吸収用粘着剤が本目的に合致し、しかも皮膚接着性、薬物放出性、皮膚低刺激性、などにも優れていることを見出し本発明を完成した。

請求項 1 記載の経皮吸収用粘着剤は、主モノマーとして 40～60 重量%のアクリル酸メトキシエチル、第 2 モノマーとして 30～40 重量%の(メタ)アクリル酸ラウリル、及び第 3 モノマーとして 10～25 重量%の極性モノマーのみを組み合わせた共重合体からなることを特徴とする。上記経皮吸収用粘着剤は、親水性が高くかつ粘着性をも有するアクリル酸メトキシエチルを主モノマーとすることで高い薬物溶解性を達成する。市販の他のアクリル酸アルコキシアルキルを主とする粘着剤に関して検討したがアクリル酸メトキシエチルのみが有用である。例えば、アクリル酸ブトキシエチルはそれ自身の凝集力が比較的強く該モノマーを主とする粘着剤は薬物を高濃度の溶解する時、あるいは経皮吸収促進剤を添加する時、容易に可塑化されて凝集力がきわめて低下し実用的な経皮吸収製剤にならない。

本発明における共重合体中のアクリル酸メトキシエチルの割合は 40～60 重量%であり、好ましくは 45～55 重量%である。割合が 60 重量%以上になると重合中にゲル化を起こし不溶性になりがちであり、また、生成した共重合体の粘着性も不良となる。また、40 重量%以下ではアクリル酸メトキシエチルの有する高い薬物溶解性が発揮できず本発明の趣旨に対し不適當である。

本発明においては、上記共重合体を構成する第 2 モノマーとして(メタ)アクリル酸ラウリルを 30～40 重量%必要とする。(メタ)アクリル酸ラウリルは本発明の粘着剤の粘着物性を向上させさらに粘着剤に適度の疎水性を与えるので、

主モノマーと組み合わせた場合、極性が異なる広範囲の薬物、吸収促進剤の溶解に好都合となる。上記共重合体中の（メタ）アクリル酸ラウリルの割合が40重量%以上になると共重合体の疎水性が強くなって薬物溶解性が低下する。また30重量%以下では粘着剤に適度の疎水性を与えるという目的に不十分である。（メタ）アクリル酸ラウリルよりアルキル鎖の短い（メタ）アクリル酸2-エチルヘキシルを第2モノマーとして使用すると疎水性の薬物や吸収促進剤（例えばイブプロフェン、ミリスチン酸イソプロピル）の溶解能が低く不適である。またアルキル鎖長の長いアクリル酸ステアリルを第2モノマーとして使用すると共重合体の粘着性が不良になり適当でない。

本発明における共重合体には、第3モノマーとして10～25重量%の極性モノマーが必要である。その存在理由は、これによって他の性質を損なうことなく更に高い凝集力を得る、さらに粘着剤を架橋させるためでもある。上記極性モノマーの割合が10～25重量%であるのは、10重量%未満では目的の高い凝集力を得ることが困難なためであり、25重量%を超えると粘着剤の極性が高くなりすぎ濡れ性が低下し、適当な粘着性が得られないためである。10～25重量%の範囲であれば、経皮吸収用粘着剤としての凝集力と粘着力のバランスが良好となる。上記極性モノマーの具体例としては、アクリル酸、メタアクリル酸、アクリルアミド、N-ビニル-2-ピロリドン、N,N-ジメチルアクリルアミド、アクリル酸2-ヒドロキシエチル、酢酸ビニル等が挙げられ、これらは単独で用いられても併用されてもよい。

請求項2記載の経皮吸収用粘着剤は、前記極性モノマーが、N-ビニル-2-ピロリドン、アクリル酸及びアクリル酸2-ヒドロキシエチルよりなる群から選ばれる少なくとも一種以上であることを特徴とし、請求項3記載の経皮吸収用粘着剤は、前記極性モノマー中にN-ビニル-2-ピロリドンが必須成分として含有されることを特徴とする。また、請求項4記載の経皮吸収用粘着剤は、N-ビニル-2-ピロリドンの含有量が、前記共重合体中5重量%以上であることを特徴とする。このように構成することで粘着剤の凝集力が適度に高まり、経皮吸収用粘着剤としての凝集力と粘着力のバランスがますます良好となる。

請求項5記載の経皮吸収用粘着剤組成物は、請求項1～4のいずれかに記載の

経皮吸収用粘着剤中に、薬物又は化粧用皮膚有効物が含有されていることを特徴とする。上記薬物としては、例えば、ケトプロフェン、ピロキシカムのような解熱鎮痛消炎薬、骨格筋弛緩薬、抗パーキンソン薬、抗ヒスタミン薬、強心薬、不整脈用薬、血圧降下薬、血管収縮薬、冠血管拡張薬、末梢血管拡張薬、各種ホルモン類、各種ビタミン類等が挙げられる。これら薬剤の添加量は、適度な粘着力、凝集力及び薬効を得るため、経皮吸収用粘着剤組成物中 0.05～30 重量%が好適である。上記化粧用有効物としては、例えば、パルミチン酸アスコルビル、油溶性甘草エキス等の美白成分、酢酸レチノール、パルミチン酸レチノール等の抗しわ成分、ビタミン E、カプサイシン等の血行促進成分、ビタミン D₂、ビタミン D₃、ビタミン K 等のビタミン類などが挙げられる。

請求項 6 に記載の経皮吸収用粘着剤組成物は、さらに経皮吸収促進剤が添加されてなることを特徴とする。上記吸収促進剤としては、例えば、パルミチン酸イソプロピル、ミリスチン酸イソプロピル等の脂肪酸エステル、モノラウリン酸グリセリン、モノオレイン酸グリセリン等グリセリンエステル、ラウリン酸ジエタノールアミド等の酸アミド、ポリエチレングリコールジラウリルエーテル等の中性界面活性剤などが挙げられる。これら吸収促進剤の添加量は、少なすぎると経皮吸収効果が向上せず、多すぎると粘着性が低下するので、前記共重合体 100 重量部に対して 3～40 重量部が好適である。

請求項 7 に記載の経皮吸収用粘着剤組成物は、前記経皮吸収促進剤がミリスチン酸イソプロピルであることを特徴とする。

請求項 8 に記載の経皮吸収用粘着剤組成物は、前記経皮吸収用粘着剤組成物が架橋剤により後架橋されてなることを特徴とする。上記架橋剤は、粘着剤の凝集力を高めることを目的として添加されるものであり、例えば、イソシアネート系、金属キレート系等が挙げられ、その添加量としては前記共重合体 100 重量部に対して 0.1～2 重量部が好適である。0.1 重量部未満では架橋性に乏しく凝集力改善に寄与せず、2 重量部を超えると粘着性に乏しくなるためである。

請求項 9 に記載の経皮吸収剤は、請求項 5～8 のいずれかに記載の経皮吸収用粘着剤組成物よりなる粘着剤層が支持体の少なくとも片面に形成されてなることを特徴とする。

本発明に使用される共重合体は、例えば、前記第 1～3 のモノマーを用いて、ラジカル重合により作ることができる。重合方法としては、例えば、溶液重合、エマルジョン重合、懸濁重合等が採用可能である。特に、溶液重合は分子量分布が比較的狭く、接着力のバラツキが小さい点で良好である。

本発明の経皮吸収製剤を作製するには、例えば、上記共重合体よりなる粘着剤の溶液に、必要に応じて、上記薬物又は化粧用有価物質、吸収促進剤、架橋剤等を加え剥離紙上にナイフコーター、ロールコーター等で塗布し、オープン温度 50～100℃で、1～10分乾燥後、前記粘着剤組成物が支持体に接するようにラミネートすればよい。

この様に支持体上に塗布した粘着剤層の乾燥後の厚さは 30～120 μm が好ましい。30 μm 未満では粘着剤の粘着力が弱く、一方、120 μm を超えると粘着剤の塗布及び乾燥が困難となるためである。

前記支持体は、厚さが 10～100 μm が好適であり、織布、不織布、多孔性膜、フィルム成形品の形態を取りうる。織布、不織布及び多孔性膜は水蒸気透過性が良好な点で、フィルム成形品はバクテリア遮蔽性及び防水性が良好な点で好適である。

発明を実施するための最良の形態

次に、本発明を実施例を挙げて説明するが、本発明はこれらによって限定されるものではない。以下の実施例及び比較例において「部」とあるのは、特に断らない限り、重量部を表す。

(実施例 1～3、比較例 1～8)

重合溶媒としては酢酸エチル 200 g、開始剤としてのアゾビスイソブチロニトリル 0.005 g 及び下記第 1 表に示すモノマー (単位は g) を、500 ml 反応容器内に仕込み、反応容器内を窒素置換した後、70℃で 15 時間重合を行った。得られた共重合体溶液をポリエチレンテレフタレートフィルム上に粘着剤層乾燥厚さが 100 μm になるよう設定したナイフコーターを使用して塗膜をつくり、温度 90℃で 15 分間溶媒を乾燥させて粘着シートを作製した。

得られた粘着シートをウイスター系雄性ラット腹部皮膚を剃毛してラット皮膚

の角質側に貼付し、24時間後に剥離して粘着性及び粘着剤層の状態を目視で観察した。得られた結果を表1に示す。

【表1】

	モノマー重量、 (単位はg)	粘着力	凝集力
実施例1	MEA/DA/NVP/AA/HEA (43/38/6/3/10)	24時間剥離なし	被着体への糊残りなし
実施例2	MEA/DA/NVP/AA (48/34/15/3)	24時間剥離なし	被着体への糊残りなし
実施例3	MEA/DA/NVP/HEA (50/35/5/10)	24時間剥離なし	被着体への糊残りなし
比較例1	BEA/DA/NVP/AA/HEA (43/38/6/3/10)	24時間剥離なし	被着体への糊残りなし
比較例2	BEA/DA/NVP/AA (48/34/15/3)	24時間剥離なし	被着体への糊残りなし
比較例3	MEA/DA/NVP/HEA (35/60/5/10)	24時間剥離なし	被着体への糊残りなし
比較例4	MEA/DA/NVP/AA/HEA (35/50/3/2/10)	24時間剥離なし	被着体への糊残りなし
比較例5	MEA/DA/NVP/AA (48/24/25/3)	1時間後に剥離	—
比較例6	MEA/EHA/NVP/HEA (50/35/5/10)	24時間剥離なし	被着体への糊残りなし
比較例7	MEA/SA/NVP/AA/HEA (43/38/6/3/10)	2時間後に剥離	—
比較例8	MEA/DA/NVP/AA (50/45/3/2)	24時間剥離なし	被着体への糊残りなし

MEA: アクリル酸メトキシエチル

DA: アクリル酸ラウリル

NVP: N-ビニル-2ピロリドン。

AA: アクリル酸

HEA: アクリル酸ヒドロキシエチル

BEA: アクリル酸ブトキシエチル

EHA: アクリル酸2エチルヘキシル

SA: アクリル酸ステアリル

—: 評価せず

(実施例4～6、比較例9～16)

共重合体100部に対してミリスチン酸イソプロピル20部添加した以外は実施例1と同様にして粘着シートを作製し、同様に評価した。

得られた結果は表 2 に示す。

【表 2】

	モノマー重量、 (単位は g)	粘着力	凝集力
実施例 4	MEA/DA/NVP/AA/HEA (43/38/6/3/10)	24 時間剥離なし	被着体への糊残りなし
実施例 5	MEA/DA/NVP/AA (48/34/15/3)	24 時間剥離なし	被着体への糊残りなし
実施例 6	MEA/DA/NVP/HEA (50/35/5/10)	24 時間剥離なし	被着体への糊残りなし
比較例 9	BEA/DA/NVP/AA/HEA (43/38/6/3/10)	24 時間剥離なし	被着体への糊残りあり
比較例 10	BEA/DA/NVP/AA (48/34/15/3)	24 時間剥離なし	被着体への糊残りあり
比較例 11	MEA/DA/NVP/HEA (35/60/5/10)	24 時間剥離なし	被着体への糊残りあり
比較例 12	MEA/DA/NVP/AA/HEA (35/50/3/2/10)	24 時間剥離なし	被着体への糊残りなし
比較例 13	MEA/DA/NVP/AA (48/24/25/3)	24 時間剥離なし	被着体への糊残りあり
比較例 14	MEA/EHA/NVP/HEA (50/35/5/10)	1 時間後に剥離	—
比較例 15	MEA/SA/NVP/AA/HEA (43/38/6/3/10)	24 時間剥離なし	被着体への糊残りあり
比較例 16	MEA/DA/NVP/AA (50/45/3/2)	24 時間剥離なし	被着体への糊残りあり

MEA: アクリル酸メトキシエチル

DA: アクリル酸ラウリル

NVP: N-ビニル-2ピロリドン。

AA: アクリル酸

HEA: アクリル酸ヒドロキシエチル

BEA: アクリル酸ブトキシエチル

EHA: アクリル酸 2 エチルヘキシル

SA: アクリル酸ステアリル

—: 評価せず

(実施例 7～9)

共重合体 100 部に対してパルミチン酸イソプロピル 40 部添加し、イソシアネート系架橋剤 (日本ポリウレタン社製、コロネート L) を 0.5 部添加した以

外は実施例 1 と同様にして粘着シートを作製し、同様に評価した。得られた結果は表 3 に示す。

【表 3】

	モノマー重量、 (単位は g)	粘着力	凝集力
実施例 7	MEA/DA/NVP/AA/HEA (4 3 / 3 8 / 6 / 3 / 1 0)	2 4 時間剥離なし	被着体への糊残りなし
実施例 8	MEA/DA/NVP/AA (4 8 / 3 4 / 1 5 / 3)	2 4 時間剥離なし	被着体への糊残りなし
実施例 9	MEA/DA/NVP /HEA (5 0 / 3 5 / 5 / 1 0)	2 4 時間剥離なし	被着体への糊残りなし

MEA: アクリル酸メトキシエチル

DA: アクリル酸ラウリル

NVP: N-ビニル-2 ピロリドン。

AA: アクリル酸

HEA: アクリル酸ヒドロキシエチル

(実施例 10～12、比較例 17～22)

実施例 (1～3)、比較例 (1～4、6 及び 8) により得られた共重合体に関して、フェルビナクを薬物として用い、各種共重合体よりなる粘着剤中での薬物溶解性を試験した。共重合体溶液各種にフェルビナクを粘着剤固形分に対し 2, 4, 8 % になるように混和して流延シートとし溶媒を 90 °C 10 分加熱により除去した。得られた薬物入り粘着剤を室温で 4 週間保存し結晶析出の有無を観察した。結果を表 4 に示す。

【表 4】

実施例 比較例	使用粘着剤	フェルピナク (%)			薬物入り粘着剤シートの性状
		2	4	8	
実施例 1 0	実施例 1	○	○	○	粘着力、凝集力、ともに良好
実施例 1 1	実施例 2	○	○	○	粘着力、凝集力、ともに良好
実施例 1 2	実施例 3	○	○	○	粘着力、凝集力、ともに良好
比較例 1 7	比較例 1	○	X	X	フェルピナク 4、8% 試料において、凝集力弱く接着後剥離時糊残りする。 フェルピナク 4、8% 試料において、凝集力弱く接着後剥離時糊残りする。 フェルピナク 4、8% 試料において、凝集力弱く接着後剥離時糊残りする。
比較例 1 8	比較例 2	○	X	X	
比較例 1 9	比較例 3	○	X	X	
比較例 2 0	比較例 4	○	X	X	粘着力、凝集力、共に良好
比較例 2 1	比較例 6	○	○	○	フェルピナク 8% 試料において、凝集力弱く接着後剥離時糊残りする。 フェルピナク 4、8% 試料において、凝集力弱く接着後剥離時糊残りする。
比較例 2 2	比較例 8	○	X	X	

○結晶析出無し、 ×結晶析出

(実施例 1 3～1 6、比較例 2 3～2 7)

ケトプロフェン及びフェルピナクの In vitro 経皮吸収性評価

(In vitro 経皮吸収試験用試料作成)

共重合体溶液各種にミリスチン酸イソプロピルを吸収促進剤として粘着剤固形分 1 0 0 部に対し 2 0 部になるように混和した各種基剤組成物に対し、その基剤組成物の飽和溶解度になるように薬物を溶解させた。薬物としてはケトプロフェン及びフェルピナクを用いた。薬物を溶解させた組成物をポリエチレンテレフタレートフィルム上に乾燥厚さが 1 0 0 μ m になるよう設定したナイフコーターを使用して塗膜をつくり、温度 9 0 $^{\circ}$ C で 1 5 分間溶媒を乾燥させて薬物入り粘着シートを作成した。In vitro 実験に供した試料の組成を表 5 に示す。

【表 5】

実施例 比較例	使用粘着剤	ケトプロ フェン量 (%)	性 状
実施例 1 3	実施例 1	2 5	粘着力、凝集力、共に良好
実施例 1 4	実施例 2	2 2	粘着力、凝集力、共に良好
比較例 2 3	比較例 3	6	凝集力弱い
比較例 2 4	比較例 4	8	凝集力弱い
比較例 2 5	比較例 6	2 5	I P M がブリードし粘着力弱い
比較例 2 6	比較例 8	8	凝集力弱い
実施例 比較例	使用粘着剤	フェルビ ナク量 (%)	性 状
実施例 1 5	実施例 1	6 . 8	粘着力、凝集力、共に良好
実施例 1 6	実施例 2	7 . 0	粘着力、凝集力、共に良好
比較例 2 7	比較例 4	1 . 2	粘着力、凝集力、共に良好

(In vitro 経皮吸収試験)

上記 9 試料を用いてラット皮膚透過試験を行った。拡散断面積は 3.14cm^2 の Franz 型拡散セルを用いて試験を行った。透過膜としてはウイスター系雄性ラット腹部皮膚を剃毛して用い、レセプター溶液には、生理的食塩水＋ポリエチレングリコール 600 (80:20、体積比)を用いた。ラット皮膚の角質側にサンプルを貼付し、その後一定時間ごとに 100ul のレセプター溶液を採取しラット皮膚を拡散し、レセプターに移行する薬物の濃度を高速液体クロマトグラフ (HPLC) を用いて測定した。

(HPLC 測定条件)

カラム: ODS 型逆相分配カラム。

移動相: ケトプロフェン——リン酸バッファー (pH3.0) ＋アセトニトリル

(50:50、体積比)

フェルビナク——同上

検出： ケトプロフェン： 250nm の紫外光

フェルビナク： 同上

(In vitro 経皮吸収試験結果)

得られた結果を図 1 (ケトプロフェン) 及び図 2 (フェルビナク) に示す。

実施例と比較例とを比べてみると、比較例 25 を例外として実施例においては 36 時間までは持続する経皮吸収を示すのに反し、比較例においては 8 時間で吸収がほぼ終了していることがわかる。実施例に示す共重合体粘着剤は薬剤の高濃度溶解及びその結果としての高放出の長期持続が可能であることを示している。

比較例 25 においてはケトプロフェンの長期持続放出性であるが粘着物性が悪く実用的な経皮吸収製剤にはなり得ない。

発明の効果

本発明の組成の経皮吸収用粘着剤を用いると、薬物を粘着剤中に高濃度に含浸させ薬物の長期の持続的経皮吸収を実現することが出来、粘着物性も良好である。

【図面の簡単な説明】

【図 1】

ケトプロフェンの経皮吸収をラット皮膚を用い評価した結果のグラフ

【図 2】

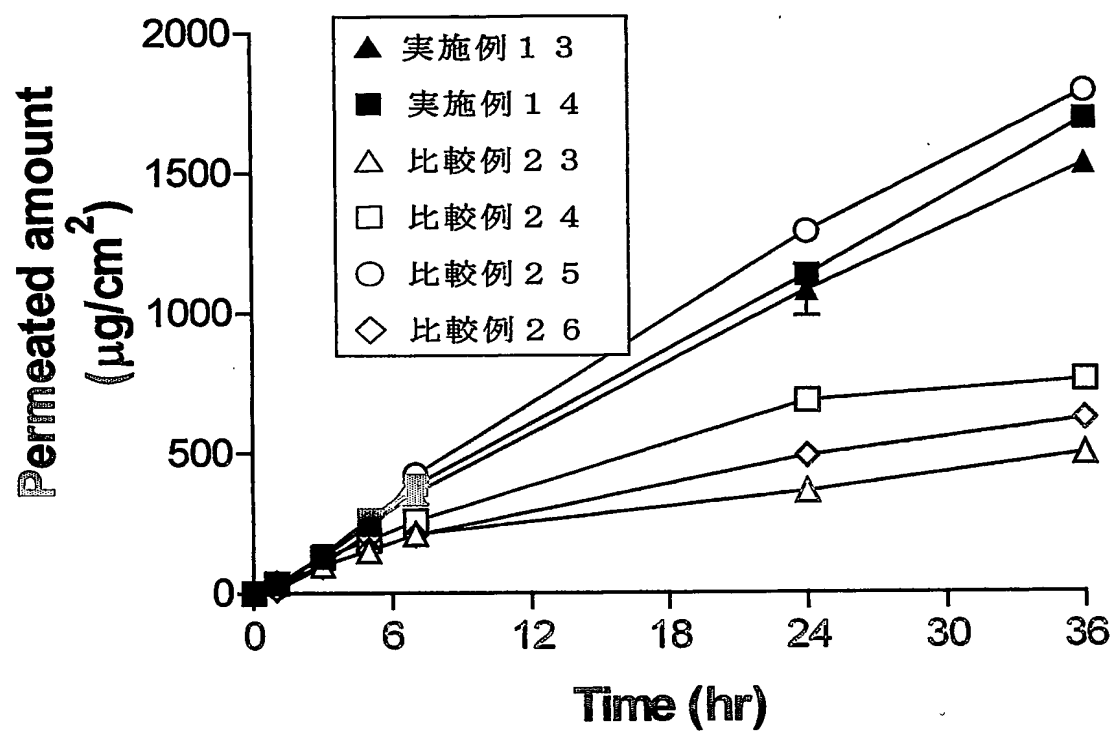
フェルビナクの経皮吸収をラット皮膚を用い評価した結果のグラフ

請求の範囲

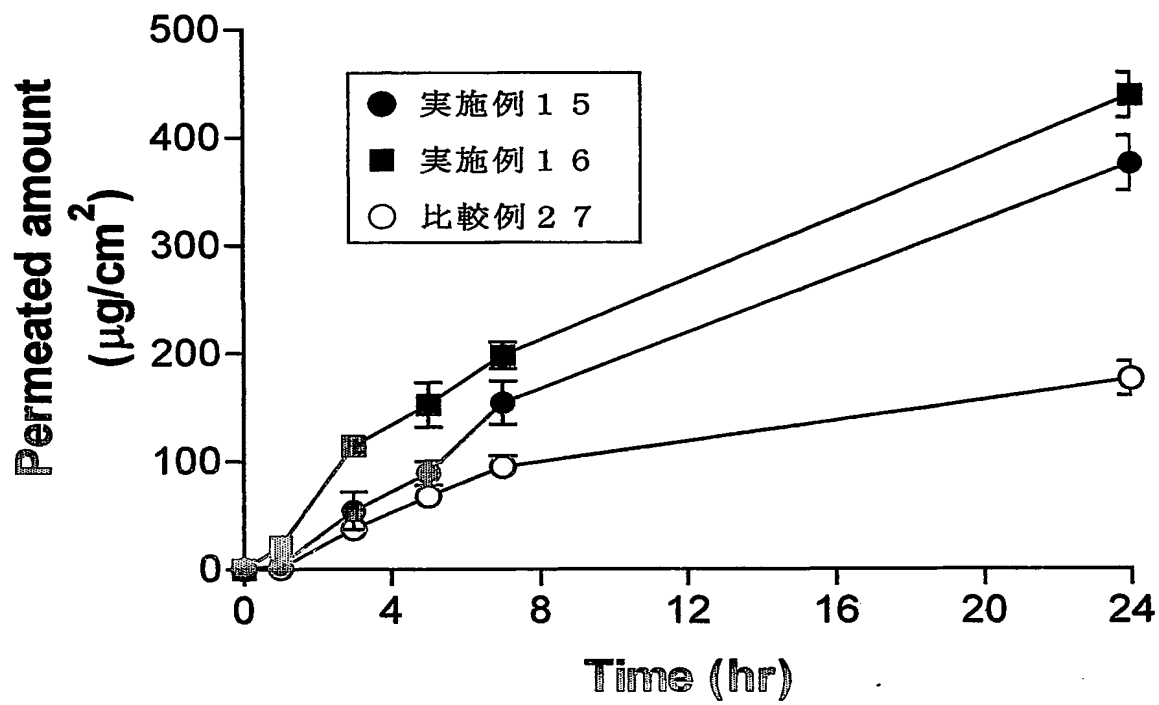
1. アクリル酸メトキシエチル40～60重量%、(メタ)アクリル酸ラウリル30～40重量%、及び極性モノマー10～25重量%のみを構成成分とする共重合体よりなる経皮吸収用粘着剤。
2. 前記極性モノマーが、N-ビニルー2-ピロリドン、アクリル酸及びアクリル酸2-ヒドロキシエチルよりなる群から選ばれる少なくとも一種以上であることを特徴とする請求項1記載の経皮吸収用粘着剤。
3. 前記極性モノマー中にN-ビニルー2-ピロリドンが必須成分として含有されることを特徴とする請求項1又は2記載の経皮吸収用粘着剤。
4. N-ビニルー2-ピロリドンの含有量が、前記共重合体中5重量%以上であることを特徴とする請求項1～3のいずれかに記載の経皮吸収用粘着剤。
5. 請求項1～4のいずれかに記載の経皮吸収用粘着剤中に、薬物又は化粧品用皮膚有価物が含有されていることを特徴とする経皮吸収用粘着剤組成物。
6. さらに経皮吸収促進剤が添加されてなる請求項5記載の経皮吸収用粘着剤組成物。
7. 前記経皮吸収促進剤がミリスチン酸イソプロピルであることを特徴とする請求項6記載の経皮吸収用粘着剤組成物。
8. 前記経皮吸収用粘着剤組成物が架橋剤により後架橋されてなることを特徴とする請求項5～7のいずれかに記載の経皮吸収用粘着剤組成物。
9. 請求項5～8のいずれかに記載の経皮吸収用粘着剤組成物よりなる粘着剤層が支持体の少なくとも片面に形成されてなる経皮吸収製剤。

図面

【図 1】



【図 2】



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004370

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ A61K47/32, A61K9/70, A61K47/14

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ A61K47/32, A61K9/70, A61K47/14

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 03/14247 A1 (COSMEDI YG), 20 February, 2003 (20.02.03), Full text; RN:497105-31-4, 497105-27-8 & JP 2003-129022 A	1-9
A	JP 60-500992 A (Minnesota Mining and Manufacturing Co.), 04 July, 1985 (04.07.85), Full text & WO 84/3837 A1 & AU 8428609 B & EP 140941 A1	1-9
A	JP 59-164715 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 17 September, 1984 (17.09.84), Full text; example 2 (Family: none)	1-9

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
16 June, 2004 (16.06.04)

Date of mailing of the international search report
13 July, 2004 (13.07.04)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004370

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 01/68061 A1 (HISAMITSU PHARM.CO., LTD.), 20 September, 2001 (20.09.01), Full text; example of prescription 9 & AU 2001/41121 B & EP 1269999 A1 & US 2003/149385 A	1-9
A	JP 62-29516 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 07 February, 1987 (07.02.87), Full text (Family: none)	1-9
A	JP 8-143458 A (Sekisui Chemical Co., Ltd.), 04 June, 1996 (04.06.96), Full text (Family: none)	1-9
A	JP 2-232048 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 14 September, 1990 (14.09.90), Full text; example 2 & EP 369092 A1	1-9
A	JP 4-150865 A (Nitto Electric Industrial Co., Ltd.), 25 May, 1992 (25.05.92), Full text; example 4 (Family: none)	1-9

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2004/004370

<With respect to the scope for search>

Among the ingredients for the copolymer constituting the pressure-sensitive adhesive for percutaneous absorption defined in claim 1, the "polar monomers" involve compounds of extremely various kinds. However, the compounds which are supported in the meaning of Article 6 of the PCT and are sufficiently disclosed in the meaning of Article 5 of the PCT are limited to an extremely small part of the compounds of various kinds, which involves N-vinyl-2-pyrrolidone.

Therefore, a search was made mainly through prior-art techniques relating to a pressure-sensitive adhesive for percutaneous absorption comprising as a component a copolymer for which N-vinyl-2-pyrrolidone was used as a compound corresponding to the "polar monomers."

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K47/32, A61K9/70, A61K47/14		
B. 調査を行った分野		
調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))		
Int. Cl ⁷ A61K47/32, A61K9/70, A61K47/14		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)		
CAS ONLINE		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 03/14247 A1 (COSMEDI YG) 2003.02.20 文献全体、RN:49710 5-31-4, 497105-27-8 & JP 2003-129022 A	1-9
A	JP 60-500992 A (ミノタ マイニング アント マニファクチュアリング) 1985.07.04 文献全体 & WO 84/3837 A1 & AU 8428609 B & EP 140 941 A1	1-9
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願 の日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 16.06.2004		国際調査報告の発送日 13.7.2004
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 大久保元浩 4 C 8828 電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	JP 59-164715 A (日東電気工業株式会社) 1984. 09. 17 文献全体、実施例 2 (ファミリーなし)	1-9
A	WO 01/68061 A1 (HISAMITSU PHARM CO LTD) 2001. 09. 20 文献全体、処方例 9 & AU 2001/41121 B & EP 1269999 A1 & US 2003/149385 A	1-9
A	JP 62-29516 A (日東電気工業株式会社) 1987. 02. 07 文献全体 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 8-143458 A (積水化学工業株式会社) 1996. 06. 04 文献全体 (ファミリーなし)	1-9
A	JP 2-232048 A (日東電工株式会社) 1990. 09. 14 文献全体、実施例 2 & EP 369092 A1	1-9
A	JP 4-150865 A (日東電工株式会社) 1992. 05. 25 文献全体、実施例 4 (ファミリーなし)	1-9

<調査の範囲について>

請求の範囲1に規定される経皮吸収用粘着剤を構成する共重合体の構成成分のうち、「極性モノマー」としては、非常の多数種の化合物がこれに包含されるものである。しかしながら、PCT6条の意味において裏付けられ、またPCT5条の意味において十分な開示がなされているのは、上記多数種の化合物のうち、N-ビニルー2-ピロリドンを含むごく一部の例のみである。

よって、調査は主として、上記「極性モノマー」に相当する化合物としてN-ビニルー2-ピロリドンを採用してなる共重合体を構成成分とする経皮吸収用粘着剤に関する先行技術について主に行った。